

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<p>(51) International Patent Classification ⁵ : A61M 25/00</p>	<p>AI</p>	<p>(11) International Publication Number: WO 93/10847 (43) International Publication Date: 10 June 1993 (10.06.93)</p>
<p>(21) International Application Number: PCT/US92/10413 (22) International Filing Date: 3 December 1992 (03.12.92) (30) Priority data: 802,891 6 December 1991 (06.12.91) US (71) Applicant: NORTH SHORE UNIVERSITY HOSPITAL RESEARCH CORPORATION [US/US]; 350 Community Drive, Manhasset, NY 11030 (US). (72) Inventor: FARBER, Bruce ; 11 Driftwood Drive, Port Washington, NY 11050 (US). (74) Agents: SINDER, Stuart, J. et al.; Kenyon & Kenyon, One Broadway, New York, NY 10004 (US).</p>		<p>(81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, UA, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG).</p> <p>Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i></p>
<p>(54) Title: METHOD OF REDUCING MEDICAL DEVICE RELATED INFECTIONS</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The growth of microorganisms on catheters and other medical devices is inhibited by slime-inhibiting compounds. Slime-inhibiting compounds include salicylic acid and other NSAID.</p>		

特表平7-505131

第3部門第2区分

(43)公表日 平成7年(1995)6月8日

(51)Int.Cl. ⁴	識別記号	序内整理番号	F I
A 6 1 K 31/50	A D Z	9454-4C	
31/16		9454-4C	
31/19		9454-4C	
31/405		9454-4C	
31/415		9454-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-510339
(86) (22)出願日	平成4年(1992)12月3日
(85)翻訳文提出日	平成6年(1994)6月6日
(86)国際出願番号	P C T / U S 9 2 / 1 0 4 1 3
(87)国際公開番号	W O 9 3 / 1 0 8 4 7
(87)国際公開日	平成5年(1993)6月10日
(31)優先権主張番号	8 0 2 , 8 9 1
(32)優先日	1991年12月6日
(33)優先権主張国	米国 (U S)

(71)出願人	ノース・ショアー・ユニバーシティー・ホスピタル・リサーチ・コーポレーション アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11039、 マンハッセット、コミュニティー・ドライブ 350
(72)発明者	ファーバー、ブルース アメリカ合衆国、ニューヨーク州 11050、 ポート・ワシントン、ドリフトウッド・ドライブ 11
(74)代理人	弁理士 錦江 武彦 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 医療装置関連感染の減少方法

(57)【要約】

スライム阻害化合物により、カテーテルおよび他の医療装置上での微生物の増殖を阻止する。スライム阻害化合物にはサリチル酸および他のNSAIDが含まれる。

請求の範囲

1. 移植可能または挿入可能な医療装置に施設付けられる腐敗を減少させる方法であって、該装置に有効量のスライム阻害化合物を分配することを包含する方法。
2. 前記スライム阻害化合物がキレート剤である請求の範囲第1項記載の方法。
3. 前記スライム阻害化合物がNSAIDである請求の範囲第1項記載の方法。
4. 前記NSAIDが、サリチル酸、アセチルサリチル酸（アスピリン）、ビスサリチレート、ベンジル安息香酸、ジフルニザル、フェンドザル、インドメタシン、アセメタシン、シンメタシン、スリシダク、トルメチン、ゾメピラク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、イソキセバク、イブプロフェン、フルビプロフェン、ナプロキセン、キヤトプロフェン、フェナプロフェン、ペノキサプロフェン、インドプロフェン、ビルプロフェン、カルプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナメート、ニフラム酸、トルフェナム酸、フルニキシン、クロニキシン、フェニルブタゾン、フェブラゾン、アバゾン、トリメタゾン、モフェブタゾン、タブゾン、スキシブゾン、ピロキシカム、イソキシカムおよびテノキシカムからなる群より選ばれる請求の範囲第3項記載の方法。
5. 前記NSAIDがサリチル酸またはサリチル酸ナトリウムである請求の範囲第4項記載の方法。
6. 前記NSAIDがイブプロフェンである請求の範囲第

に取り込まれる請求の範囲第9項記載の方法。

18. 前記装置が、シラスティックもしくは他のシリコンベース材料、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリガラシ、ポリジオキサノン、クロミックガット、ナイロン、シルク、ダクロン、編まれたダクロン、ペロアダクロン、ウシ動脈移植片、ポリエチレン（PE）、ポリビニルクロライド（PVC）、シラスティックエラストマー、シリコンゴム、PMMA（ポリ（メチルメタクリレート））、ラテックス、ポリプロピレン（PP）、チタン、セルロース、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）（HEMA）、ポリグリコール酸、ポリ（アクリロニトリル）（PAN）、フロロエチレン-コ-ヘキサフルオロプロピレン（FEP）、テフロン（PTFE）、Co-Cr合金、PVC、ポリウレタン、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレンおよびコラーゲンのような生物学的ポリマーからなる群より選ばれるポリマーからなる請求の範囲第1項記載の方法。
19. 前記スライム阻害化合物が、装置をスライム阻害化合物を含有するポリマーで被覆することにより分配される請求の範囲第1項記載の方法。
20. 前記ポリマーが選抜特性を有する請求の範囲第19項記載の方法。
21. 該装置表面上または装置近傍のスライム阻害化合物の前記有効量が約1ないし約20mMである請求の範囲第1項記載の方法。
22. 哺乳動物体内に挿入または移植された医療装置上での

4項記載の方法。

7. 前記スライム阻害化合物は、医用材料の製造過程において該医用材料に取り込まれることにより医療装置に分配される請求の範囲第1項記載の方法。
8. 前記スライム阻害化合物は、TDMACまたはベンザルコニウムクロライドを用いて前記装置に分配される請求の範囲第1項記載の方法。
9. 前記スライム阻害化合物は、前記装置をスライム阻害化合物を含有する溶液中に浸漬することにより装置に分配される請求の範囲第1項記載の方法。
10. 前記溶液中のスライム阻害化合物の濃度が約1ないし約1Mである請求の範囲第9項記載の方法。
11. 前記浸漬を約10分ないし約24時間行なう請求の範囲第9項記載の方法。
12. 前記溶液がアルコールベースである請求の範囲第9項記載の方法。
13. 前記アルコールが本質的にエタノールからなる請求の範囲第11項記載の方法。
14. 前記浸漬を約-20でないし35℃で行なう請求の範囲第9項記載の方法。
15. 前記浸漬を冷却温度で行なう請求の範囲第13項記載の方法。
16. 前記浸漬を-24℃で行なう請求の範囲第13項記載の方法。
17. 前記浸漬の結果、スライム阻害化合物が医療装置材料

微生物の増殖を阻害する方法であって：

該医療装置を、挿入または移植に先立って、約1mMないし約1Mの濃度のスライム阻害化合物を含有する溶液中に晒し；

該医療装置を該溶液から除去し；

該医療装置を乾燥させ；および

該医療装置を哺乳動物体内に挿入または移植することを包含する方法。

23. 哺乳動物体内に挿入または移植された医療装置上での微生物の増殖を阻害する方法であって：

該医療装置を、挿入または移植に先立って、約1mMないし約1Mの濃度のスライム阻害化合物を含有するポリマーで被覆し；および

該医療装置を哺乳動物体内に移植または挿入することを包含する方法。

24. 前記ポリマーが選抜特性を有する請求の範囲第23項記載の方法。

25. 前記ポリマーが、シラスティックもしくは他のシリコンベース材料、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリガラシ、ポリジオキサノン、クロミックガット、ナイロン、シルク、ダクロン、編まれたダクロン、ペロアダクロン、ウシ動脈移植片、ポリエチレン（PE）、ポリビニルクロライド（PVC）、シラスティックエラストマー、シリコンゴム、PMMA（ポリ（メチルメタクリレート））、ラテックス、ポリプロピレン（PP）、チタン、セルロース、ポリビニルアル

コール (PVA)、ポリ (ヒドロキシエチルメタクリレート) (PHEMA)、ポリグリコール酸、ポリ (アクリロニトリル) (PAN)、フロロエチレン- コー- ヘキサフルオロプロピレン (FEP)、テフロン (PTFE)、C₆₀-C₇₀ 合金、PVC、ポリウレタン、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレンおよびコラーゲンのような生物学的ポリマーからなる群より選択される請求の範囲第14項記載の方法。

26. 挿入可能もしくは移植可能な医療装置に関連付けられる感染を減少させる方法であって、挿入もしくは移植に先立って該装置をスライム阻害化合物に晒すことを包含し、この晒しが、移植の際の該装置上での微生物の増殖量を減少させることが可能な量の阻害化合物を装置に被覆するのに十分ではあるが、全身性の治療利益を産生するには不十分な量である方法。

27. 前記装置がカテーテルである請求の範囲第14項記載の方法。

28. 移植可能もしくは挿入可能な医療装置に関連付けられる血栓性静脈炎を減少させる方法であって、該装置上に有効量の NSAID を分配することを包含する方法。

29. 前記 NSAID が、サリチル酸、アセチルサリチル酸 (アスピリン)、ビスサリチレート、ベンジル安息香酸、ジフルニザル、フェンドザル、インドメタシン、アセメタシン、シメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、イソキセバク、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェ

(FEP)、テフロン (PTFE)、C₆₀-C₇₀ 合金、PVC、ポリウレタン、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレンおよびコラーゲンのような生物学的ポリマーからなる群より選択されるポリマーを包含してなる請求の範囲第18項記載の装置。

33. 前記スライム阻害化合物がキレート剤である請求の範囲第18項記載の装置。

34. 前記スライム阻害化合物が NSAID である請求の範囲第18項記載の装置。

35. 前記 NSAID が、サリチル酸、アセチルサリチル酸 (アスピリン)、ビスサリチレート、ベンジル安息香酸、ジフルニザル、フェンドザル、インドメタシン、アセメタシン、シメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、イソキセバク、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ベノキサプロフェン、インドプロフェン、ビルプロフェン、カルプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナメート、ニフラム酸、トルフェナム酸、フルニキシン、クロニキシン、フェニルブタゾン、フェブラゾン、アバゾン、トリメタゾン、モフェブタゾン、ケブゾン、スキシブゾン、ビロキシカム、イソキシカムおよびテノキシカムからなる群より選ばれた請求の範囲第14項記載の方法。

36. 前記 NSAID がサリチル酸またはそれらの塩である請求の範囲第15項記載の装置。

ン、フェノプロフェン、ベノキサプロフェン、インドプロフェン、ビルプロフェン、カルプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナメート、ニフラム酸、トルフェナム酸、フルニキシン、クロニキシン、フェニルブタゾン、フェブラゾン、アバゾン、トリメタゾン、モフェブタゾン、ケブゾン、スキシブゾン、ビロキシカム、イソキシカムおよびテノキシカムからなる群より選ばれた請求の範囲第18項記載の方法。

30. 挿入もしくは移植の後に感染を引き起こす危険性が少ない挿入可能もしくは移植可能な医療装置であって、表面上に有効量のスライム阻害化合物が分配された装置を具備する医療装置。

31. 前記スライム阻害化合物が約 1 ないし約 20 mM のレベルで存在する請求の範囲第30項記載の装置。

32. 前記装置が、シラスティックもしくは他のシリコンベース材料、ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリグラシン、ポリジオキサノン、クロミックガット、ナイロン、シルク、ダクロン、編まれたダクロン、ペロアダクロン、ウシ動脈移植片、ポリエチレン (PE)、ポリビニルクロライド (PVC)、シラスティックエラストマー、シリコンゴム、FEMA [ポリ (メチルメタクリレート)]、ラテックス、ポリプロピレン (PP)、チタン、セルローズ、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリ (ヒドロキシエチルメタクリレート) (PHEMA)、ポリグリコール酸、ポリ (アクリロニトリル) (PAN)、フロロエチレン- コー- ヘキサフルオロプロピレン

37. 前記 NSAID がイブプロフェンである請求の範囲第15項記載の装置。

38. 挿入もしくは移植の後に血栓性静脈炎を引き起こす危険性が少ない挿入可能もしくは移植可能な医療装置であって、表面上に有効量の NSAID が分配された装置を具備する医療装置。

39. 前記 NSAID が約 1 ないし約 20 mM のレベルで存在する請求の範囲第18項記載の装置。

40. 前記 NSAID が、サリチル酸、アセチルサリチル酸 (アスピリン)、ビスサリチレート、ベンジル安息香酸、ジフルニザル、フェンドザル、インドメタシン、アセメタシン、シメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、イソキセバク、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ベノキサプロフェン、インドプロフェン、ビルプロフェン、カルプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、メクロフェナメート、ニフラム酸、トルフェナム酸、フルニキシン、クロニキシン、フェニルブタゾン、フェブラゾン、アバゾン、トリメタゾン、モフェブタゾン、ケブゾン、スキシブゾン、ビロキシカム、イソキシカムおよびテノキシカムからなる群より選ばれた請求の範囲第18項記載の装置。

発明の背景

移植可能な装置に加えて挿入可能な装置のような侵入性の医療装置の使用に関連付けられる感染の頻発性。文献に詳述されている。カテーテルのような挿入可能な装置の場合には、その乾留率のために頻りに取り換えなければならない。移植装置のような移植可能な装置の場合には、感染は装置への適応を防げる。いずれの場合においても、そのような感染の結果として生命を脅かす敗血症が起こり得る。

医療装置関連感染の病原生理学は複雑である。多くの因子が感染の危険性および種類に影響を及ぼす。これらには、宿主関連、医療装置関連並びに感染微生物の毒性および接種物に関連する因子が含まれる。数百の医療関連刊物が、これらの因子に与する変種を調査し、文書にしている。医療装置関連感染の圧倒的多数は、細菌がコロニーを形成し、次いで血流へのアクセスが得られるまで医療装置に沿って移動する場合に発生することが十分承認されている。したがって、細菌の医療装置への粘着能力が、感染を首尾よく確定的なものとするために重要である。

粘着における細菌表面多糖体の役割は十分承認されている。過去12年間にわたって、一連の実験がこれらの多糖体の普遍的な性質を示した。表面多糖体はほとんどの細菌および真菌に見出される。特定のレクチンに行き当たった場合、表面多糖体は細菌の周囲を取り巻き、表面に粘着する膜皮を生成す

る。この膜皮は長い多糖体鎖の塊からなり、幾つかの機能を有しているように思われる。これは細菌の栄養源となり得る。物理的な障壁として役立つ。最も重要なことには、表面多糖体は細菌細胞の特異的な表面相互作用を決定する。

この現象は広範囲に広がる効果を有している。例えば、*Staphylococcus aureus*の菌にコロニーを形成する能力、*Staphylococcus saprophyticus*の菌にコロニーを形成する能力、*Bacteroides fragilis*の菌にコロニーを形成する能力、並びにA群連鎖球菌の喉および皮膚にコロニーを形成する能力は、全て特定の表面多糖体と、特定の表面多糖体に結合するタンパク質である特定のレクチンとの複合相互作用の発現である。

細菌表面および医療装置関連感染の重要性は、コアグラゼ陰性ブドウ球菌 *S. epidermidis*によって最もよく説明される。この菌は、最も重要かつ普通のコアグラゼ陰性ブドウ球菌であり、以前は非病原性微生物であると考えられていた。今や、外来体感染 (foreign body infection) および院内敗血症の最もありふれた原因であることが明らかとなっている。これは、肺臓中心内臓炎、血管移植片感染、人工股関節および人工膝感染、並びにカテーテル関連敗血症の主要な原因である。この菌は、*S. aureus*および多くの他の細菌よりも毒性は低いものの、バンコマイシンおよびリファンピンを除くほとんどの抗菌剤に対する高い耐性を有している。

1980年代の初期に、電子顕微鏡を用いた研究により、*S. epidermidis* の特定の株が細胞外スライム様物質を産生す

ることが示された。この細胞外スライムはほとんど多糖体からなる複合物質である。

微生物によるスライムの産生は、それを挿入可能なまたは移植可能な装置の表面に粘着させ、感染を引き起こすことを可能にする。このスライムは、微生物のポリマーへの付着に介在する、ガラクトースに富む多糖体“接着剤”を含有するよう思われる。それはまた、粘着が生じた後、微生物を医療装置に増殖させ、固定する多糖体物質をも含有している。

粘着の他に、このスライムは他の機能を有しているように思われる。それは、バンコマイシンを含むグリコペプチド抗菌物質に結合する。これは、ほとんどの *S. epidermidis* 感染が何故抗菌剤治療単独には応答しないのかを説明するであろう。感染が挿入もしくは移植された装置に発生した場合には、通常装置の除去が必要となる。スライムはまた、特定の免疫応答を防げる。

S. epidermidis の細胞外スライムは、実は、表面多糖体の過剰産生の発現である。定量的な産生は、局地的な環境に基づいて産生を行ない、かつ止める複雑な機構によって調節されるように思われる。外来体感染に対する多くの調査の焦点は *S. epidermidis* であるものの、この現象は他の微生物においても研究されている。PVCおよび他のパイプの内面でのシェードマナス種によるコロニー形成は、炭素、フェノール類、4級アンモニウムおよびヨードフォア殺菌剤を含む殺菌剤から微生物を防衛する微環境を示している。一度細胞性膜皮が形成されると、破壊することは非常に困難である。

抗菌生物特性を含有するポリマーの発展は、医療および産業の両者に対して重要な食みを有している。細菌性多糖体に関連する因子を別として、ポリマーそれ自身に関連する種々の因子と同様に、宿主由来のタンパク質（アルブミン、フィブリン、血小板）による外来体の被覆は、疑いなく感染の危険性に影響を及ぼす。

例えば、U.S. 4,769,813、U.S. 4,713,482および U.S. 4,868,593に記載されているように、抗菌生物特性を有するポリマーからなる、またはこれを用いた医療装置を製造するために、幾つかのアプローチが利用されている。抗菌生物剤は、U.S. 4,888,595に記載されているように、製造プロセスの途中で取り込まれるか、または表面にグラフト化することができる。しかしながら、スペクトルの広い抗菌物質でさえ、時として耐性微生物の選別を招く。日和見真菌、耐性グラム陰性桿状菌、*S. epidermidis* および腸球菌の選別も同様である。加えて、抗菌物質の“搬送”が急速で、強力で、かつ長期にわたって持続するものでない限り、保護膜皮の形成がその有効性を妨げるであろう。加えて、多くの抗菌物質は、一部の患者においてアレルギー反応を生じせしめる。

この発明は、これに代わるアプローチ、すなわち医療装置のポリマー性表面への細菌の粘着の妨害に基づく。研究の結果、スライムおよび接着剤産生の両者の程度はシラステック (Silastic) カテーテルへの細菌粘着の程度に影響を及ぼし、かつ相関することが示されている。*S. aureus* は、*S. epidermidis* とは異なってスライムを産生せず、かつカテ

ーテル関連感染の非常にありふれた原因である。ここに記載されるように、細菌によるスライム産生を妨げ、もしくは減少させる物質は、それらの粘着を減少させ、それにより挿入もしくは移植された医療装置での微生物の増殖レベルを減少させる。

サリチル酸ナトリウムおよび他の特定の化合物は、*Staphylococcus aureus* における莢膜多糖体の産生を妨げることが可能である。サリチル酸塩は、生合成酵素が局在する外膜中の脂質に結合する。莢膜多糖体は莢膜形成の足台骨であると主張されている。

この発明の目的は、サリチル酸塩および他の非ステロイド系抗炎症薬（“NSAID”）を、キレート剤のような他の化合物と同様に、菌的微生物におけるスライムもしくは莢膜多糖体の産生を妨げるために用い、それにより医療装置に用いられる物質上でのそれらの粘着および増殖を妨げることにある。

この発明のさらなる目的は、さらに抗血小板および抗血栓特性を有するスライムまたは莢膜多糖体阻害化合物の利用にある。糖衣の形成は部分的には血小板およびフィブリンによって決定されるので、これは特に有用である。このような化合物を使用することにより、感染の他に、血栓性静脈炎の発生率を減少させることができる。

比較的無毒性の化合物を用いて移植された装置上での細菌の増殖を減少させることは、この発明のさらなる目的である。

これら並びに他の目的は、以下に詳細に記述されるこの発明によって達成される。

発明の要約

ここに記載されている通り、前述の、並びに他の目的は、この発明により達成される。この発明は、サリチル酸および他の類似作用化合物を細菌性スライムまたは莢膜多糖体の形成の阻害に用い、それにより侵入性医療装置に粘着し、感染を引き起こすそれらの能力を妨げることを含む。

発明の詳細な説明

ここに記載されるのは、スライム阻害化合物を用いて、他の挿入可能または移植可能な医療装置と同様に、カテーテル上での微生物の粘着および増殖を防止する方法である。そのような微生物によるスライム産生の減少は、医療装置へのそれらの粘着能力を減少させ、それにより感染および院内敗血症の危険性を減じる。

この発明は、カテーテルおよび他の医療関連外来体への細菌の粘着を阻害することにより、感染および敗血症の危険性を減少させることができ、医療装置が体内に止まることがある滞留時間を増加し得るという知見に基づく。医療装置への細菌の粘着は、微生物のスライム産生能力を妨げる化合物を用いることにより阻害される。ここで用いられる場合には、スライムという用語には、かなりの程度まで細胞外多糖体からなり、*Staphylococcus aureus* および *Escherichia coli* のようなコアグラール陰性ブドウ球菌、シェードモナス並びに他のグラム陰性桿状菌を他の微生物と同様に包含する多くの微生物によって産生される、細胞外および細胞内物質が含まれる。

スライム阻害化合物は、微生物によって産生されるスライ

ム、あるいは多糖体成分のようなスライムの成分の産生のいずれかを阻害する物質または物質の集合である。スライム阻害剤は、それが阻害するスライムの成分に関わりなく、ポリマー性表面への微生物の粘着能力を減少させる。スライム阻害化合物には、キレート剤の他に、NSAID、例えばアセチルサリチル酸（アスピリン）、サリチレート、ビスサリチレート、ペンシル安息香酸、ジフルニサル（diflunisal）、フェンドサル（fenofen）、インドメタシン、アセメタシン（acetaminophen）、シメタシン（cimetidine）、スリダグ、トルメチン、ジメジラク（dimethylacetate）、ジクロフェナク、フェンクロフェナク（fenclorfen）、イソキシバク（isoxibac）、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、ペノキサプロフェン（benoxaprofen）、インドプロフェン（indoprofen）、ピルプロフェン（pirprofen）、カルプロフェン（carprofen）、メフェナム酸、フルメナム酸、メクロフェナメート（mefenamic acid）、ニブラム酸（niflumic acid）、トルフェナム酸（tolufenamic acid）、フルニキシン（flunixin）、クロニキシン（clonixin）、フェニルブタゾン、フェブラゾン、アパゾン（apazone）、トリメタゾン（trimethazone）、セブエブタゾン（sebutazone）、ケブゾン（kebutone）、スチンブゾン、ピロキシカム、イソキシカム（isoxican）およびテノキシカム（tenoxicam）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

ここで要約されるように、医療上挿入され、もしくは移植

される装置には、経皮的にもしくは穴を通して挿入されたもの、または永久的なもののほかに短期もしくは長期間にわたって移植されるものが含まれる。そのような装置には、結合糸、心臓弁、血管もしくは他の組織片のような移植片並びに人工股関節および人工腱のような機械装置の他にカテーテルが含まれる。そのような装置は、一般に、シリステティックもしくは他のシリコンベース材料、ポリエチレンテフトラート（PET）、ダクロン、織まれたダクロン、ペロアダクロン、ポリアラケン、クロミックガット（chromic gut）、ナイロン、シルク、ウシ動脈移植片、ポリエチレン（PE）、ポリウレタン、ポリビニルクロライド、シリステティックエラストマー、シリコンゴム、PMMA（ポリ（メチルメタクリレート））、ラテックス、ポリプロピレン（PP）、チタン、セルローズ、ポリビニルアルコール（PVA）、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）（PEHA）、ポリグリコール酸、ポリ（アクリロニトリル）（PAN）、フロロエチレン-コ-ヘキサフルオロプロピレン（FEP）、テフロン（PTFE）およびC-F含有のようなポリマー性材料からなる。

スライム阻害剤は、その表面上での微生物の増殖を阻害しようとする材料に、噴霧、ディッピング、ソーキングにより、あるいは材料それ自身に取り込ませることにより添加することができる。それに代えて、阻害剤を、医療装置表面の親覆に用いる第2ポリマーに盛り込ませることもできる。そのような第2ポリマーは、阻害剤を装置の微小環境に徐々に放出することを可能にする遅放特性を有していてもよい。

この発明の実施に用いられるスライム阻害剤の幾つかは、さらなる治療特性を有している。したがって、表面は移植部位周辺部を減少させるために、それらを医療用移植膜片と一緒に用いることがしばしば示唆される。例えば、E. J. 4,765,813 においては、沈痛薬もしくは麻酔薬としてサリチレートが医療用材料と一緒に用いることが示唆されている。加えて、ここに記載される薬物は、それらの治療特性に薬物搬送装置に取り込まれている。しかしながら、そのような状況において用いられる化合物のレベルは、所望の治療結果を得るためには、比較的高くなければならない。

反対に、この発明は装置の微小領域内のスライム形成を阻害するためだけに十分なレベルの化合物の使用を意図するため、ここに記載される化合物のレベルは全身性治療効果に必要なレベルを下回る。一般に、多細胞微生物の産生および装置への結着を防止するためにここで用いられる阻害剤の量は装置表面の幾度による測定で、約 1 ないし約 20 mM である。このレベルは、E. J. 4,765,813 の公開の抗血小板活性から、装置に関連付けられる血栓性凝集の侵入を減少するのに十分なものであると信じられる。

好ましい態様の 1 つによると、薄入もしくは移植しようとする装置上への阻害剤の分配は、この装置をスライム阻害剤を含有する溶液中でインキュベートすることにより達成される。阻害剤は溶液中、最も好ましくはアルコールベースの溶液中に約 1 mM ないし 1 M の濃度で溶解する。装置は、このような溶液中において、約 -20℃ ないし 35℃ の温度で約 15 分

間ないし 36 時間インキュベートし、その後空気を乾燥する。

好ましくは、約 -20℃ ないし 18℃ でコーティングを行なう。一般に、阻害剤をアルコールと一緒に用いることは多細胞阻害特性を増強することが見出されている。しかしながら、処理しようとする表面がデフロンである場合には、アルコールはスライム阻害剤の有効性を減じてしまう。アルコールが用いられる場合には、-20℃ でインキュベートすることによりしばしば最適な結果が得られる。

他の方法では、スライム阻害物質をカテーテルまたは医療装置に結合させるために、トリドデシルメチルアンモニウムクロライド (TDMC) またはベンザルコニウムクロライドが用いられる。TDMC は、以前は、抗生物質およびヘパリンと一緒にカテーテルおよび他の医療装置の被覆に用いられていた。

微生物によるスライムの産生を阻害し、それにより医療用の挿入可能もしくは移植可能な装置上での増殖を阻害する化合物の能力は、幾つかの方法で測定することができる。一度装置を化合物で被覆し、あるいは装置に化合物を染み込ませ、装置を特定の時間細菌に曝し、その後装置を洗浄して装置上の細菌の増殖を測定する。そのような測定には、コロニー計数、または細菌存在量測定の手段として特定の代謝物を監視する化学ルミネッセントもしくは生物ルミネッセントアッセイのような、あるいは放射線検出技術による他の微生物定量手段が含まれ得る。

カテーテルまたは他の医療上挿入可能もしくは移植可能な装置上での微生物増殖の防止における阻害剤の有効性を分析

する最適な方法論は例 1 に記述される。

この出願は医療装置を扱うものではあるが、この概念は多くの産業領域において適用することができる。グラム陰性杆菌による結衣形成は、PVC および他の配管供給系において発生する。この結衣形成は、細菌性が重要な製品の製造プロセスを汚染することが示されている。そのようなパイプを E. J. 4,765,813 でコーティングすることによりこの問題を最小にすることができる。

加えて、水中生態性微生物が腐蝕を引き起こす海洋産業における腐蝕の適用を考慮することもできる。また、E. J. 4,765,813 を船舶および他の海洋供給物の防水およびコーティングの添加剤として使用することもこの発明が意図するところである。

例

例 1

種々の微生物の増殖特性に対するサリチル酸ナトリウムの効果を研究した。コアグラゼ陰性ブドウ球菌のスライム産生株を、2 種類の異なるタイプの培地、化学的に決定された培地 (CDM) およびトリブチカーゼソイブロス (tributyl casein soy broth) (TSB) において、サリチル酸塩の濃度を増加させる条件下で増殖させた。その結果得られた細菌数は以下の通りである。

	CDM	TSB
対 照	2.3×10^9	1.2×10^9
1 mM	2.2×10^8	1.4×10^8
5 mM	8.3×10^8	5.7×10^8
10 mM	5.7×10^8	5.2×10^8
25 mM	2.3×10^8	3.2×10^7

これらの研究は、サリチル酸塩が抗菌生物特性を有していないことを示した。サリチル酸塩は、化学的に決定培地またはトリブチカーゼソイブロス市販調製品のいずれにおいてもコアグラゼ陰性ブドウ球菌の増殖を阻害しなかった。同様の増殖曲線は、*E. coli* およびシェードモナスを含むグラム陰性杆菌を用いても得られた。

例 2

スライムの産生に影響を与える能力を大まかに測定するために、濃度が増加するサリチル酸塩の存在下において増殖させた 1 リットルのブロス培養 *Escherichia coli* からのスライムの収量 (重量) を用いて、サリチル酸塩のスライム産生に影響を及ぼす能力を測定した。

濃 度	収 量
対 照	85 mg
1 mM	58 mg
5 mM	58 mg
25 mM	47 mg

このように、サリチル酸塩の濃度が増加するに従ってスライムの量は減少した。

例 3

S. epidermidis によるスライム産生に対するサリチル酸塩の濃度増加の効果を分光光度分析を用いて測定した。結果は以下の通りであった。

濃 度	光学密度
対 照	1.5
1mM	1.4
3mM	1.3
5mM	1.5
10mM	0.8
25mM	0.1

サリチル酸塩の濃度の増加に伴う光学密度の漸進的な低下が、最も明確には 5mM 以上で、観察された。

例 4

スライム産生コアグラゼ陰性ブドウ球菌の選択された株を (*S. epidermidis*) を種々の濃度のサリチル酸塩の存在下で増殖させた。増殖の 24 時間後、種々のタイプのカテーテルを高濃度の微生物中に 15 分間放置した。この検定では、カテーテルを高濃度の微生物の中に短時間浸した。このカテーテルを 3 回洗浄し、標準化された様式でアガー上を転がした。このアガープレートを一晩インキュベートし、コロニーの数を数えた。下記式を用いて粘着性の阻害百分率を算出した。

$$\% \text{阻害} = 100 - \left[\left(\text{サリチル酸塩中で粘着した C F U の数} \right) / \left(\text{対照中で粘着した C F U の数} \right) \right] \times 100$$

結果は以下の通りであった。

	粘 着 性	
	濃 度 (CFU/プレート)	阻害
ホリウレタン	0	239
	1mM	235
	2mM	48
テフロン	0	171
	1mM	58
	5mM	22
シラスティック	0	325
	1mM	355
	2mM	149
	25mM	77
PVC	0	378
	1mM	157
	5mM	85

例 5

例 4 において用いた検定と同様の検定を、*S. epidermidis* および *S. aureus* を用いて行なった。これはシラスティックカテー

テルを用いて行なった。結果は以下の通りであった。

濃 度	粘 着 性		粘 着 性	
	(CFU/プレート)	%阻害	(CFU/プレート)	%阻害
0	98		258	
1mM	32	64	154	48%
5mM	5	99	112	61%

これは、*S. aureus* および *S. epidermidis* について、*S. epidermidis* について観察された効果と同様の効果を示した。

例 6

カテーテル断片をサリチル酸中で一晩インキュベートし、サリチル酸塩がポリマー表面を被覆するかどうかを決定するためにサリチル酸塩中でインキュベートしていない対照カテーテルと比較した。

カテーテル断片を 100mM サリチル酸塩中において、37℃、pH 7.0 で一晩インキュベートした。次いで、このカテーテルを乾燥させ、 5×10^5 CFU/ml コアグラゼ陰性ブドウ球菌の中に 15 分間浸した。全ての研究は 3 回行なった。

粘着性 (CFU/プレート)

	対照	サリチル酸塩	阻害
シラスティック	389	317	47%
ホリウレタン	33	29	27%
テフロン	35	13	63%
	17	3	82%
PVC	85	50	41%

例 7

テフロン、PVC およびシラスティックカテーテルを 100 mM サリチル酸塩中において 37℃ で一晩インキュベートし、さらに高濃度の細菌 ($10^7 - 10^8$ CFU/ml) と一緒にインキュベートした。インキュベーションの後、カテーテルを 3 回洗浄し、アガー上を転がしてインキュベートした。コロニーを計数した。結果は以下の通りであった。

	テフロン	PVC	シラスティック
<i>S. aureus</i>			
対照	8.0	13	211
サリチル酸塩	13.5	3	103
阻害	0%	28%	51%

S. epidermidis

対照	80	235	59
サリチル酸塩	1	100	3
阻害	100%	21%	94%

阻害は、用いるポリマーのタイプに関わらず、シェードモナスを用いた場合に明白であった。*S. aureus* は、カテーテルのタイプに関わらず、シェードモナスほどには粘着しなかった。

例 8

例 7 に記載される研究と同様の研究を *S. aureus* のより少量の接種物 (10^5 CFU/ml) を用いて行なった。その結果は以下の通りである。

精 製 後
(CFU/プレート) 阻 害

テフロン		
対照	147	
サリチル酸塩	54	53%
PVC		
対照	152	
サリチル酸塩	136	39%
シラスティック		
対照	286	
サリチル酸塩	224	24%

例 9

シラスティックおよびポリウレタンカテーテルを、95% E + O H および 95% E + O H および 200mM サリチル酸塩中において、pH 7.0、-20℃で 2時間インキュベートした。これらのカテーテルを空気乾燥し、 10^5 CFU/ml

S. epidermidis を含有するブロスにおいて 37℃で 15 時間インキュベートした。その後、カテーテルを洗浄し、アガー上を転がした。同一の 2 つの実験に対する結果は以下の通りであった。

試行 1

	対 照	サリチル酸塩	阻 害
ポリウレタン	143	91	36%
シラスティック	461	35	92%

例 12

例 9 に記述される通りに調製したシラスティックカテーテルを *S. epidermidis* の培養物中で 3 日間インキュベートした。

(10^5 CFU/ml)

CFU/プレート

対 照	サリチル酸塩	阻 害
1400	700	50%

例 13

ポリウレタンおよびシラスティックカテーテルを種々の濃度のエタノール中サリチル酸に -20℃で一晩浸漬し、次いでコアグラゼ酸性ブドウ糖液および *S. epidermidis* に 37℃で 4 時間培養した。これらを洗浄し、例 9 に記述されるプロトコルに従って転がした。

コアグラゼ酸性ブドウ糖液 (ポリウレタン管断片)

	pH	計数/プレート	CFU/管
対 照	7.33	>400	10.0
サリチル酸塩 200mM	7.19	310	14.6
サリチル酸塩 600mM	6.77	50	2.4
イブプロフェン 400mM	7.22	233	11.5
イブプロフェン 200mM	7.92	352	18.1

試行 2

	対 照	サリチル酸塩	阻 害
シラスティック	37	67	38%
PVC	68	50	17%
テフロン	19	20	8%
ポリウレタン	138	57	59%

例 10

例 9 に記述される実験と同様の実験を *S. epidermidis* を用いて行なった。高濃度の微生物 (10^6) を用いた。カテーテル断片を 95% エタノール中 200mM サリチル酸塩において 2 時間インキュベートした。これらのカテーテルを乾燥させ、室温で *S. epidermidis* 培養物中に放置した。これらを 18 時間インキュベートした。結果は以下の通りであった。

(CFU/プレート)

カテーテル	対 照	サリチル酸塩	阻 害
ポリウレタン	77	10	88%
PVC	21	3	86%
シラスティック	50	3	95%

例 11

例 9 に記述される通りに調製したシラスティックカテーテルを *S. epidermidis* の培養物中において 37℃で 3 日間インキュベートした。

CFU/プレート

対 照	サリチル酸塩	阻 害
15	6	60%

S. epidermidis (シラスティック管断片)

	計数/プレート	CFU/管
対 照	250	12.0
サリチル酸塩 200mM	226	11.6
サリチル酸塩 600mM	32	1.6
イブプロフェン 400mM	238	12.0
イブプロフェン 200mM	185	9.6

例 14

例 9 に記述される通りにサリチル酸塩およびイブプロフェンで試験したカテーテルを、 10^3 CFU/ml の濃度の *S. epidermidis* を含有するリン酸緩衝生理食塩水中において 37℃で 6 日間インキュベートした。これにより一定濃度の微生物が菌生した。

試 薬	(CFU/プレート)	阻 害
対 照	240	
200mM サリチル酸塩	121	50%
100mM イブプロフェン	70	71%

6 日間のインキュベーションにもかかわらず、阻害は印象深いものであった。この実験においては、サリチル酸塩よりもイブプロフェンを用いたほうが優れていた。

例 15

ポリウレタンおよびシラスティックカテーテルを、95% エタノールと一緒にイブプロフェン、アセチルサリチル酸塩、およびベンゾイル安息香酸中で 2 時間インキュベートした。次いで、これらのカテーテルを、例 9 に記述される通りに、

S. epidermidis 中でインキュベートした。結果は以下の通りであった。

ポリウレタン	CFU/プレート	阻害
対 照	353	
アセチルサリチル酸塩 (200mM)	137	57%
サリチル酸塩 (200mM)	370	5%
イブプロフェン (100mM)	166	44%
ベンジル安息香酸 (100mM)	333	8%

シラスティック	CFU/プレート	阻害
対 照	52	
アセチルサリチル酸塩 (200mM)	7	86%
サリチル酸塩 (200mM)	33	36%
ベンジル安息香酸 (100mM)	9	83%

例 16

ポリウレタンカテーテルを67℃で一晩予備加熱し、95%エタノール中において-20℃で下に列挙する化合物で被覆した。次いで、これらをコアグラマーゼ陰性ブドウ球菌中において37℃で18時間インキュベートし、リン酸緩衝生理食塩水中で3回洗浄した。ダイナテック・ルミノメーター・リーダー (Dynatek luminometer reader) において、エクストラライト (extralight) でATPを抽出し、ファイアライト (firelight) で読み取った。

光ユニット (48°で測定)

対 照	光ユニット
サリチル酸塩	62
アセチルサリチル酸塩	19
アセトアミノフェン	06
イブプロフェン	2.4
フェニルブタゾン	32
インドメタシン	02
	07

光ユニットは、放出されたATPおよびポリマーに結合している細菌の量を反映している。この実験を、微生物の増殖によりマイクロライトウェル (microtiter well) において直接ではあるが、繰り返した。マイクロライトウェル中で3mM NSAIBの存在下においてコアグラマーゼ陰性ブドウ球菌を増殖させ、洗浄してエクストラライトおよびファイアライトで処理した。

光ユニット (48°で測定)

対 照	光ユニット
アセチルサリチル酸塩	89.0
サリチル酸塩	13.0
イブプロフェン	15.0
アセトアミノフェン	9.0
インドメタシン	108.0
フェニルブタゾン	9.2
	19.1

例 17

グラム陰性桿状菌を用いて、プロセスの代わりに尿中で、幾

つかの実験を行なった。前述の通りシラスティックカテーテルを調製し、37℃で4-5時間インキュベートした。全ての研究は3回行なった。

尿中でインキュベートした *E. coli* (5時間)

シラスティックカテーテル	CFU/mM	阻 害
対 照	25.0	
サリチル酸 (200mM)	17.3	31%
サリチル酸 (600mM)	1.3	94%

Escherichia coli (4時間)

シラスティックカテーテル	CFU/mM	阻 害
対 照	14.0	
サリチル酸 (200mM)	4.9	65%
サリチル酸 (600mM)	1.8	87%

尿中 *E. coli* (5時間)

シラスティックカテーテル	CFU/mM	阻 害
対 照	15.5	
サリチル酸 (200mM)	9.8	37%
サリチル酸 (600mM)	4.3	73%

例 18

観察された効果の長さを決定する試みにおいて、シラスティックカテーテルを記述されるようにサリチル酸中でインキュベートした後、無菌の尿中に4日間放置した。この期間の後には、カテーテルを取り出して *E. coli* のプロセス培養物中

に入れた。結果は3回の試行の平均である。

シラスティックカテーテル	CFU/mM	阻 害
対 照	13.7	
サリチル酸 (200mM)	3.6	27%
サリチル酸 (600mM)	2.9	78%

この実験は、カテーテルを水溶液中に入れた直後には被覆が失われなかったことを示した。

例 19

予備的なオーバーナイト培養において1x10⁸の(18℃-酢酸ナトリウム)を取り込ませることにより *S. epidermidis* を放射標識した。カテーテル断片をプロセス培養物に37℃で一晩晒した。このカテーテルを生理食塩水中で激しく洗浄し、空気乾燥して計数のためにシンチレーションバイアルに入れた。

NaAc (1.2-14%) を含有する TBS

37℃で一晩

シラスティックカテーテル	CFM
対 照	1481.0
サリチル酸 (200mM)	528.0
サリチル酸 (600mM)	165.0

例 20

他の幾種は、カテーテルを被覆し、かつサリチル酸と結合するトリドデシルメチルアンモニウムクロライド (TDMAC) またはベンジルコニウムクロライドを用いる。予備加熱したシラスティックカテーテルを、室温で48時間、エタノール

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
A 61 L 27/00		F 7019-4C	
		U 7019-4C	
29/00		Z 7019-4C	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CS, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, K P, KR, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, UA